

HYDROGAL INTERVERTEBRAL DISK CORE**Publication number:** JP8098851**Publication date:** 1996-04-16**Inventor:** KUIIBIN BAO; POORU EI HAIAMU**Applicant:** HOWMEDICA**Classification:****- international:** **A61F2/44; A61F2/00; A61F2/44; A61F2/00; (IPC1-7):**
A61F2/44**- European:** A61F2/44B; A61F2/44D**Application number:** JP19950229031 19950906**Priority number(s):** US19940303297 19940908**Also published as:**

EP0700671 (A1)

US5976186 (A1)

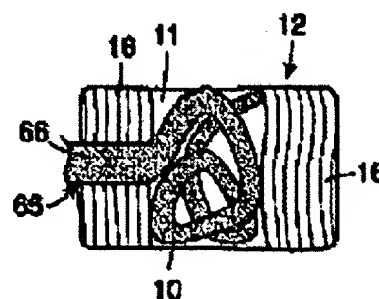
EP0700671 (B1)

CA2157634 (C)

AU686855B (B2)

[Report a data error here](#)**Abstract of JP8098851**

PROBLEM TO BE SOLVED: To balance the static water pressure against the outer load easily by having at least one hydrophilic xerogel rod which absorbs water from an aqua-composition when it is bound by the disc annulus thereby to expand and fill up the cavity. **SOLUTION:** A hydrogel prosthetic nucleus 10 implanted in the disc 12 of a vertebra 14 is surrounded by a natural annulus 16. The equilibrium water contents of the hydrogel are set within the range of from about 30 to about 90%. The xerogel contents are 10 to 70% of hydrogel contents with such equilibrium water contents. The xerogel rod is so formed as to have a diameter of from about 2 to about 10 mm. Such hydrogel preferably contains polyvinyl alcohol(PVA) gel, made by crystallizing a PVA solution under minus 10 degrees centigrade. When the xerogel rod absorbs water, the hydrogel expands and fills up the intervertebral foramina cavity.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-98851

(43) 公開日 平成8年(1996)4月16日

(51) Int.Cl.⁶

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

A 6 1 F 2/44

審査請求 有 請求項の数35 O L (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願平7-229031

(22) 出願日 平成7年(1995)9月6日

(31) 優先権主張番号 3 0 3 2 9 7

(32) 優先日 1994年9月8日

(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 390039365

ハウメディカ・インク

HOWMEDICA INC.

アメリカ合衆国、ニューヨーク州10017、
ニュー・ヨーク、イースト・フォーティセ
カンド・ストリート・235

(72) 発明者 キービン・バオ

アメリカ合衆国ニュージャージー州07039、
リヴィングストン、ワシントン・コート
30

(72) 発明者 ポール・エイ・ハイアム

アメリカ合衆国ニュージャージー州07456、
リングウッド、ベアフォート・テラス 27

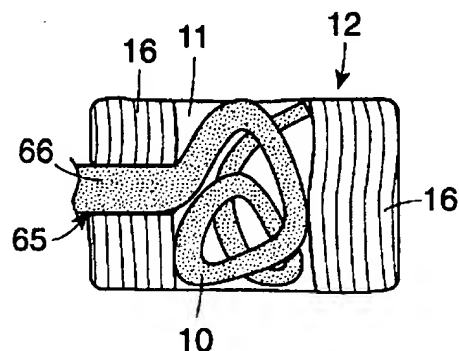
(74) 代理人 弁理士 湯浅 恭三 (外5名)

(54) 【発明の名称】 ヒドロゲル椎間円板核

(57) 【要約】

【課題】 天然核の円板と同様に機能する椎骨円板用の補綴核およびその製造方法を提供することである。

【解決手段】 正常な核と同じ拘束に付された時、それらのEWCで、平衡水含量(EWC)約30～約90%と、圧縮強さ少なくとも4メガニュートン/平方メートル(MNm^{-2})とを有する、椎間円板用のヒドロゲル補綴核の製造に使用される物品であって、水をゼロからEWC未満の量含有する1つ以上のキセロゲルロッドを含む物品。それらのEWCで、約30～約90%の水を含有し、圧縮強さ少なくとも 1MNm^{-2} を有する1つ以上のヒドロゲルロッドを含む椎間円板用のヒドロゲル補綴核を製造するための方法であって、該方法が、それらのEWCで、約30～約90%の水を含有し、圧縮強さ少なくとも 1MNm^{-2} を有し、その輪の開口を介して、円板の空洞に水をゼロからそれらのEWC未満の量含有し、1本または複数本のロッドに体液から十分な水を吸収させ、それらのEWCを達成し、本質的に、椎間円板核の空洞を満たす方法。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 それより天然の核が除去されており、椎間円板の外側周囲とその輪の開口を介して流体連通している空洞に移植された補綴核であって、補綴核が、少なくとも1本の親水性キセロゲルロッドを含み、全てのロッドが、合わさって、それらの平衡水含量に水和され、円板の輪および終板の拘束に付された時、水性組成物から水を吸収して、それより形成されるヒドロゲルが、膨張して、本質的に、空洞を満たし、その形状に一致するのに十分な長さおよび径である補綴核。

【請求項2】 ヒドロゲルの平衡水含量が、約30～約90%である、請求項1に記載の補綴核。

【請求項3】 ヒドロゲルの平衡水含量が、約60～約80%である、請求項2に記載の補綴核。

【請求項4】 キセロゲルが、その平衡水含量で、ヒドロゲルの体積の10～70%の体積を有する、請求項1に記載の補綴核。

【請求項5】 その外側を円板の核空洞と連通させる輪の細長いシリンダ状の穴の断面積が、キセロゲルロッドの断面積にほぼ等しいかまたはそれより幾分大きい、請求項1に記載の補綴核。

【請求項6】 キセロゲルロッドの径が、約2～約10mmである、請求項5に記載の補綴核。

【請求項7】 キセロゲルロッドの径が、約4～約8mmである、請求項6に記載の補綴核。

【請求項8】 キセロゲルが、その全長が前記核を形成するのに十分である1つ以上のロッドを含む、請求項1に記載の補綴核。

【請求項9】 輪と；それより天然の核が除去されており、椎間円板の外側周囲とその輪の開口を介して流体連通している空洞を含み、補綴核が、水含量がその平衡値に到達する時に、空洞をほとんど完全に満たす程に膨張するのに十分な寸法を有するヒドロゲルを含む、椎間円板用の補綴核を製造するための方法であって、該方法が、少なくとも1本の親水性キセロゲルロッドの挿入を含み、全てのロッドが、合わさって、水のそれらEWCへの吸収で形成されるヒドロゲルが空洞をほとんど完全に満たす程、膨張し、輪の開口を介して、空洞に入るに十分な寸法である方法。

【請求項10】 ヒドロゲルの平衡水含量が、約30～約90%である、請求項9に記載の方法。

【請求項11】 平衡水含量が、約70～約85%である、請求項10に記載の方法。

【請求項12】 その外側を円板の核空洞と連通する輪の細長いシリンダ状の穴の断面積が、キセロゲルロッドの断面積にほぼ等しいかまたはそれより幾分大きい、請求項9に記載の方法。

【請求項13】 キセロゲルロッドの径が、約2～約10mmである、請求項12に記載の方法。

【請求項14】 キセロゲルロッドの径が、約4～約8

mmである、請求項13に記載の方法。

【請求項15】 キセロゲルが、その平衡水含量未満を含むヒドロゲルの形態で使用者される、請求項9に記載の方法。

【請求項16】 輪の開口が、ヒドロゲルロッドを通して空洞に至らしめるに十分な寸法である、請求項15に記載の方法。

【請求項17】 ヒドロゲルロッドの径が、約2～約10mmである、請求項16に記載の方法。

10 【請求項18】 ヒドロゲルロッドの径が、約4～約8mmである、請求項17に記載の方法。

【請求項19】 ヒドロゲルが、PVAゲルを含む、請求項1に記載の補綴核。

【請求項20】 ヒドロゲルが、PVAの溶液を-10℃以下の温度で結晶化させることによって製造される、請求項19に記載の補綴核。

【請求項21】 ヒドロゲルが、少なくとも2個のエチレン性不飽和部位を含有する架橋モノマーの存在中、N-ビニルモノマー類、ヒドロキシシロキサン類およびメタクリレート類、エチレン性不飽和酸および塩基、それらの塩、ならびに、これらの混合物よりなる群から選択される親水性モノマー類の単独重合または共重合によって製造されたキセロゲルより製造される、請求項1に記載の補綴核。

【請求項22】 ヒドロゲルが、一部加水分解されたポリアクリロニトリルを含む、請求項1に記載の補綴核。

【請求項23】 架橋モノマーが、エチレングリコールジメタクリレートである、請求項21に記載の補綴核。

30 【請求項24】 前記ヒドロキシアルキルメタクリレートが、2-ヒドロキシエチルメタクリレートであり；前記N-ビニルモノマーが、N-ビニル-2-ピロリドンであり；前記エチレン性不飽和酸が、メタクリル酸であり；前記エチレン性不飽和塩基が、2-(ジエチルアミノ)エチルメタクリレートであり；前記架橋モノマーがエチレングリコールジメタクリレートである、請求項21に記載の補綴核。

【請求項25】 前記コポリマーが、前記親水性モノマーを少なくとも1個の非親水性モノマーと共重合させることによって形成される、請求項24に記載の補綴核。

40 【請求項26】 前記非親水性モノマー類の少なくとも一つが、アルキルメタクリレートである、請求項25に記載の補綴核。

【請求項27】 ヒドロゲルが、円板の輪および終板を拘束に付した時、圧縮強さ少なくとも1MNm⁻²を有する、請求項1に記載の補綴核。

【請求項28】 ヒドロゲルが、圧縮強さ少なくとも4MNm⁻²を有する、請求項27に記載の補綴核。

50 【請求項29】 前記EWCにおけるヒドロゲルが、円板の輪および終板を拘束に付した時、圧縮強さ少なくとも1MNm⁻²を有する、請求項9に記載の補綴核。

【請求項30】 ヒドロゲルが、圧縮強さ少なくとも4 MNm^{-2} を有する、請求項29に記載の補綴核。

【請求項31】 溶液が、DMSOと水との混合物を含む溶剤を含む、請求項20に記載の補綴核。

【請求項32】 前記水性組成物が、体液を含む、請求項1に記載の補綴核。

【請求項33】 前記水が、空洞内の体液より吸収される、請求項9に記載の方法。

【請求項34】 前記非親水性モノマーが、アルキルメタクリレートを含む、請求項25に記載の補綴核。

【請求項35】 溶液が、DMSOと水との混合物を含む溶剤を含む、請求項9に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、補綴椎間円板核に関する。さらに詳しくは、本発明は、ヒドロゲル物質製の人工円板核に関する。

【0002】椎間円板は、解剖学的および機能的に複雑な関節である。それは、3種の構成部分構造物：すなわち、髄核（核）、繊維輪（輪）および椎骨終板によって構成される。これら構成部分構造物内の生物化学的な組成および解剖学的な配列は、円板の生体機能的な機能に関係づけられている。

【0003】核は、円板の総断面積の約25～40%を占める。それは、主として、少量のコラーゲンとともに、主として、プロテオグリカンを含むムコイド物質によって構成される。プロテオグリカンは、負に荷電したケラチンサルフェートおよびそれに共有結合したコンドロイチンサルフェートの鎖を有する蛋白質核からなる。これら構成成分ゆえに、核は、通常、約70～90重量%の水を含有する柔軟なヒドロゲルである。核は、円板の生体機能的機能に重要な役割を演ずるものの、円板の機械的性質は、大部分、核の柔軟なヒドロゲル性ゆえに、よく知られていない。

【0004】核は、輪と椎骨終板によって取り囲まれ、負に荷電したサルフェート基は、これらの基がポリマーマトリックスに結合されているゆえに、固定化されており、マトリックスは、その周囲よりも対イオンの濃度が高い。このイオン濃度は、輪よりも高い浸透圧、例えば、約0.1～約0.3MPaを生ずる。プロテオグリカンの高い固定電荷密度の結果、マトリックスは、自動車の重量を支えるタイヤ中の空気圧とほぼ同様に、加えられた負荷を支えることのできる浸透膨潤圧を発揮する。

【0005】コラーゲン網状構造の引張力により、内部抵抗応力と均衡し、筋肉および靱帯の張力によって加えられる負荷により、外部応力と均衡するまで、液体を吸収する能力を核に付与するのは、核マトリックスの浸透膨潤圧および親水性である。核の膨潤圧（ P_s ）は、プロテオグリカンの濃度および固定電荷密度に正比例し、すなわち、プロテオグリカンの濃度および固定電荷密度

が高い程、核の膨潤圧が高くなる。

【0006】外部圧力は、姿勢とともに変化する。ヒトの身体が仰臥である時、第3の腰椎円板にかかる圧縮負荷は、300ニュートン（N）であるが、直立姿勢になるとすると、それは、700Nに高くなる。また、身体が前方に20°だけ折れ曲がると、圧縮過剰は、さらに、1200Nに高くなる。外部圧力（ P_a ）が高くなると、先の均衡、すなわち、 $P_s = P_a$ が、乱される。新たな均衡に到達するために、膨潤圧は、高くなる必要がある。この増大は、核内の液体を減少させることによって達成される核内のプロテオグリカン濃度の増大によって達成される。これが、昼間、クリープの結果、円板がその高さの約10%を失う理由である。外部負荷が緩和される、すなわち、 P_s が P_a より大きくなると、核は、新たな平衡値に到達するために、その周囲から液体を吸収する。円板の圧縮性をつかさどるのは、核のこうした性質である。

【0007】輪は、円板の外側制限境界を形成する。それは、やはり、水とプロテオグリカンとによって構成される非晶質基体物質に埋め込まれた高度に構造化されたコラーゲン繊維によって構成される。プロテオグリカンの量は、核におけるよりも輪における方が低い。輪のコラーゲン繊維は、厚い腹側（前方）壁と薄い背側（後方）壁とを有する、（約8～12層厚の）同心円状に積層された帯または層板に配列されている。各層板において、繊維は、平行であり、円板の水平面から上下両方向に約30°の角度をなして、上方および下方椎骨体に結合している。こうした仕様は、椎骨が相互に他方向に回転するにつれ、一方向に傾いた繊維の半分が締まるので、特に、振り抵抗性である。放射軸に沿った輪の組成は、均一ではない。輪の内側断面から外側断面へとコラーゲンの量比が定常的に増大する。組成のこの差は、構造物の強度を維持しつつ、非常に異なる組織にブレンドするための輪の内部領域と外部領域とのニーズを反映する。内部層板のみが、核に対して閉鎖容器を形成する終板に固着する。輪のコラーゲン網状構造は、核ゲルが周囲の組織から水を吸収し、膨潤する傾向を抑制する。かくして、輪のコラーゲン繊維は、常時、張力下にあり、核ゲルは、常時、圧縮されている。

【0008】2個の椎骨終板は、硝子質の軟骨によって構成され、これは、隣接した椎骨体から円板を分離する、透明な“ガラス状の”組織である。この層は、硬質の骨質椎骨体と軟質の円板との間の遷移ゾーンとして機能する。椎間円板が無血管であるので、代謝のために円板が必要とする大部分の栄養素は、終板領域を介して、拡散により円板に輸送される。

【0009】椎間板関節は、弾性挙動および粘性挙動の両者を示す。したがって、円板に負荷が加わる間、円板の即時“歪み”または“変形”を生じ、これは、“即時変形”と称されることが多い。圧縮の間、円板から水が

失われる主要な伝達路は、軟骨終板を介してである。終板の水透過率は、約 $0.20 \sim 0.85 \times 10^{-17} \text{ m}^2 \text{ N}^{-1} \text{ sec}^{-1}$ の範囲であるので、負荷下、荷重は加えられるものの、円板の初期体積は、一定であると仮定するのが妥当である。円板の天然核は、柔軟なヒドロゲルの形態である、すなわち、水に不溶な親水性高分子物質であるので、それは、容易に変形可能であり、円板の変形の程度は、大部分、輪の伸び率に依存する。一般に、核の静水的挙動が、円板の正常な静的および動的負荷共有能力に重要な役割を演じ、輪の伸びた繊維の復元力が、核膨潤圧の効果と均衡すると考えられている。輪による拘束がなければ、核の環状の膨らみは、相当に大きくなる。負荷を一定のレベルに保つ場合には、関節高さが徐々に変化し、通常、“クリープ”と称される変化が、時間の関数として生ずる。最終的には、クリープは、安定化され、関節は、“平衡”になると言われている。負荷を除くと、関節は、徐々に、その負荷前の本来の高さに“回復”する。クリープ速度および緩和速度は、加えられた負荷の量、終板の透過率および核ヒドロゲルの水結合力に依存する。クリープおよび緩和は、円板への液体のポンプ供給および送出における本質的なプロセスである。

【0010】椎間円板の退化は、最終的な病理学的変化および背中の痛みの共通の原因であると考えられる。椎間円板が老化すると、それは、退化を受ける。発生する変化は、多くの点で、核の組成が内部輪の組成に近づくことであるらしい。椎間円板の退化は、少なくとも一部は、核の組成変化の結果である。核内のプロテオグリカンの分子量および量の両者が、特に、退化した円板では、老化とともに減少し、核内のケラチンサルフェート対コンドロイチンサルフェートの比が増大することが判明している。このケラチンサルフェート対コンドロイチンサルフェートの比の増大およびプロテオグリカン含量の減少は、核の固定電荷密度を約 0.28 ミリ当量/ml から約 $0.18 \sim 0.20 \text{ ミリ当量/ml}$ に低下させる。これらの変化は、核にその水結合力の一部を失わせ、したがって、それが発揮する最大膨潤圧力を低下させる。その結果、最大水含量は、前思春期における約85%以上から中年における約70~75%に低下する。脱出した円板のグリコサミングリカン含量は、低くなり、コラーゲン含量は、相当する年齢の正常な円板のそれより、高くなることが判明している。円板L-4-L-5およびL-5-S-1は、通常、大部分退化した円板である。

【0011】核は、円板の総面積の約1/3しか占めないものの、それは、正常な円板において、総負荷の約70%を支えることが知られている。かくして、ほどほどに退化した円板の核にかかる圧縮負荷は、対応する正常な円板よりも約30%少ないが、輪にかかる圧縮負荷は、退化した円板において、100%にまで増大する。

この負荷の変化は、主として、上記したような、円板の構造的な変化によって生ずる。退化した円板の輪にかかる余分な負荷は、円板の高さおよび脊椎セグメントの過度の動きを減少させる。円板の可撓性は、コラーゲン繊維の過度の動きを生じ、これは、ひいては、繊維結合を損傷したり、輪リングの十分に組織化された繊維の離層を生じたりする。離層した輪は、輪にかかる応力によってさらに弱くなったり、重度の場合には、この応力が輪の裂けを生じたりする。この全過程は、平坦なタイヤを駆動するのに非常に類似しており、結局は、強化層が離層する。輪の厚さは均一ではなく、背面部分が腹側部分よりも薄いので、離層および損傷は、通常、最初、背面領域で起こる。

【0012】脊椎円板は、また、外傷または疾病により、はずれたりまたは損傷を受けたりする。これらの場合および円板が退化した場合には、核は、椎骨管（vertebral canal）または椎間板孔に脱出および／または突出し、この場合には、それは、脱出したまたは“スリップした”円板として知られている。円板は、一部閉塞した孔を介して椎骨管を出る脊髄神経を押圧し、その分布領域に痛みまたは麻痺を生ずる。脱出円板の最も発生しやすい部位は、下方腰椎領域である。この領域の円板脱出は、座骨神経を圧縮することによる下肢も含むことが多い。

【0013】損傷または退化した円板によって生ずる腰痛（low back pain）を処置するのに現在使用されている処置には、基本的に3種のタイプがある。すなわち、保存医療、椎間板切除および融合である。これらの処置の各々は、それぞれ、その長所および欠点を有する。腰痛を訴える最も多くの患者、特に、初めて、腰痛を訴える患者は、保存医療処置でよくなる。しかし、腰痛の問題を解決するのに、保存医療が最も有効であり、経済的な方法であるとは限らないことも事実である。

【0014】椎間板切除は、脱出した円板物質、通常、核を除くことによって、脊髄神経を圧縮するか化学的に刺激することにより腰痛を生ずる臨床的な症状を軽減するのに優れた短期間での結果を与える。椎間板切除は、生体機構的観点からは、明らかに、望ましくない。健康な円板においては、核は、最も圧縮的な負荷がかかり、退化した円板においては、この負荷は、主として、輪リング上に分配され、これは、上記したように、輪の裂けおよび離層を引き起こす。椎間板切除で核を除去すると、事実、圧縮負荷の輪リング上への分配を生じ、それにより、円板空間を狭めてしまう。長期にわたる円板の高さの低下は、咬み合う関節において、不可逆的な変形性関節症様の変化を生ずると予想されることが報告されている。これが、椎間板切除が長期的には不利な欠点を生じ、最脱出の発生率が高い理由である。

【0015】融合は、一般に、症状をなくし、関節を安定化するよい方策である。しかし、融合したセグメント

の動きには制限があるので、隣接する椎骨円板の動きの範囲が大きくなり、これは、恐らく、それらの退化過程を早めてしまう。

【0016】これらの欠点により、損傷または退化した椎間円板を代替することができるだけでなく、代替した円板の生理学的および生体機能的機能を模倣することのできる補綴関節具を使用することが望ましい。

【0017】

【従来の技術】人工の円板は、従来技術において、周知である。Stubstad et al.に対する米国特許3,867,728は、円板全体を代替する道具に関するものである。この道具は、弾性ポリマーの垂直、水平または軸方向のシートを積層することによって製造されている。Froningに対する米国特許3,875,595は、衝撃吸収可能なプラスチック袋様の補綴髄核に関するものである。Patilに対する米国特許4,309,777は、金属パネとカップとを利用する補綴具に関するものである。その表面の一部に多孔質塗膜を有する硬質の固いボディを含む脊椎移植片は、Kennaの米国特許4,714,469に示されている。退化した円板を代替する一対の硬質のプラグからなる椎間円板補綴物は、Kurtzによって、米国特許4,349,921に記載されている。Ray et al.に対する米国特許4,772,287および4,904,260は、治療剤を含むまたは含まない一対のシリンダー状の補綴椎間円板カプセルの使用を教示している。Lee et al.に対する米国特許4,911,718は、異なる物質の3種の異なる部分：核、輪および終板を含む弾性体円板スペースに関するものである。現時点において、これら発明のいずれもが、脊椎医療市場において、製品となっていない。Bao et al.の米国特許Nos. 5,047,055および5,192,326（本発明の譲渡人に譲渡されており、本明細書で参考のために引用する）は、それぞれ、円板空洞の形に一致した形状の大きな片形態のヒドロゲルまたは多孔質膜内にピーズを含む人工の核を記載している。ヒドロゲルは、円板の輪および終板の拘束に付した時に、平衡含水量（EWC）少なくとも約30%と圧縮強さ少なくとも約1メガニュートン/平方メートル（1MN/m²）とを有する。好ましくは、核の圧縮強さは、約4MN/m²である。

【0018】Stubstad et al.、Patil、KennaおよびLee et al.の発明の主要な欠点は、それらの補綴物の使用が多くの手術的な困難を伴う天然の円板の完全な代替を必要とすることである。第2に、椎間円板は、前述の3種の構成部分構造を含み、その各々がその固有の独特な構造的特性を有する、解剖学的および機能的にも複雑な関節である。許容可能な材料によりこのように複雑な補綴物を設計し、製造することは、天然の円板機能を模倣することであり、非常に困難である。さらなる欠点は、補綴物がはずれるのを防止することが困難であることである。第4に、核を代替することを意図しただけの補綴物に対してさえ、主要な障害は、天然核に類似し、核の

正常な機能を修復することのできる物質を見いだすことであった。疎水性のエラストマーおよび熱可塑性ポリマー類は、それらが天然核と著しく固有に異なる、例えば、エラストマーにおける親水性の欠如および熱可塑性プラスチックの可撓性の欠如ゆえに、補綴核に使用することが望ましくない。

【0019】これらの欠点は、Kuntzによっては解決されておらず、Kuntzは、弾性のゴムプラグを使用しており、FroningおよびRay et al.によっても解決されておらず、彼らは、それぞれ、液体またはチキソトロピックなゲルで満たした袋またはカプセルを使用している。RayおよびFroningの特許に従えば、それぞれ、カプセルおよび袋を満たすために、液体を使用し、それにより、これらの膜が液体の漏れを防ぐために、完全にシールされることを必要とする。したがって、これらの道具は、周期的な負荷の間に、体液を拡散させて出し入れし、それにより、円板のニーズに従い栄養素を供給する核の機能を完全に修復することができない。

【0020】Bao et al.の補綴腰椎円板核は、ヒドロゲルより製造される。ヒドロゲルは、生物医学的用途、例えば、コンタクトレンズに使用されている。とりわけ、ヒドロゲルの利点は、これらが疎水性エラストマーおよび金属よりも生物適合性であることである。この生物適合性は、ヒドロゲルが軟質で、周囲組織と同様に水を含むし、周囲の組織に対して比較的低い摩擦係数を有するというヒドロゲルの独特の特性に負うところが大きい。ヒドロゲルの生物適合性は、身体により容易に許容される補綴核を生ずる。さらに、疎水性弾性体および金属性ゲルは、水性組成物およびそれらの溶質をそれらを介して拡散させることがない。

【0021】ヒドロゲルのあるもののさらなる利点は、それらを円板上の負荷に耐えさせ、椎骨体間に正常な空間を修復するそれらの良好な機械的強さである。Bao et al.の前述の核は、高い機械的強さを有し、身体の負荷に耐え、欠損輪の治療を補助することができる。

【0022】Bao et al.の核に使用されているヒドロゲルのその他の利点は、それらの優れた粘弾性および形状記憶性である。ヒドロゲルは、可塑剤として機能する大量の水を含む。水の一部は、ヒドロゲルが機械的な圧力下で一部脱水した時、ヒドロゲルを残すより自由度の高い自由水として利用可能である。ヒドロゲルのこの特性は、天然の核と同様に、圧縮下、それらをクリープ（creep）させ、著しく分解したり、それらの弾性を喪失することなく、長期間の周期的な負荷に耐えることを可能とする。これが、ヒドロゲルの水がクッションのように挙動し、それにより、高いEWCを有するヒドロゲルの高分子網状構造が機械的な負荷の下で損傷を受けにくい理由である。

【0023】ヒドロゲルのもう一つの利点は、水および水溶性物質、例えば、栄養素、代謝物等に対するそれら

の透過性である。周期的な負荷の下では、体液の拡散が天然の円板に対する主要な栄養源であることが知られている。この栄養素の拡散ルートが、例えば、水不透過性の核によって阻害される場合、円板のさらなる劣化が起こる。

【0024】ヒドロゲルは、脱水され、生ずるキセロゲルは、再び、水和されるが、ヒドロゲルの性質を変化させることはない。ヒドロゲルが脱水されると、その体積が減少し、それにより、補綴核の円板内核空洞への移植が容易となる。ついで、移植された補綴核は、体液をそのEWCまで吸収することによって、体内で膨潤する。ヒドロゲルのEWCは、それに加えられる圧縮負荷に依存する。かくして、開放容器内の特異なヒドロゲルのEWCは、閉鎖容器内、例えば、椎間円板内の同じヒドロゲルのEWCとは異なる。以下でいうEWC値は、椎間円板内で見られる条件下で圧縮負荷に付されたヒドロゲルに対してである。脱水されたヒドロゲルの膨張ファクタは、そのEWCに依存する。かくして、それは、38%EWCのヒドロゲルに対する1.19から80%EWCのヒドロゲルに対する1.73へと変化することができる。80%EWCヒドロゲルに対しては、脱水された補綴核の体積は、通常、水和されたものの体積の約20%である。脱水され、ついで、そのEWC以下に水和されることによりその本来の形状に戻る能力は、手術中に、道具を後方横向きに移植することを可能とし、それにより、従来使用されているような脊椎内の手術の複雑性および危険性を低下させる。神経、硬膜嚢、動脈およびその他の器官を穿孔する危険性も、また、減少する。また、輪の切開面積が減少し、それにより、輪の治療を助け、円板の再脱出を防止する。ヒドロゲルは、それらの薬剤を制御しつつ放出する能力により、円板への薬剤供給路として有効である。種々の治療剤、例えば、成長因子、長期間の鎮痛薬および抗炎症剤を補綴核に付着させ、核を円板に移植した後、制御可能な速度で放出させることができる。

【0025】さらに、含水量約90%以下を有するヒドロゲルでは、寸法安全性が維持される。この寸法安全性は、核が適切に設計されていれば、椎骨への負荷を輪リングのより広い面積に分配し、補綴核が膨らんだり、脱出したりするのを防止する。

【0026】しかし、通常は、脱出した核を取り除くために、円板に設けた小さなウインドーを介して、特に、経皮手術で、十分に水和されたヒドロゲル補綴物を円板の空洞に移植することは、十分に水和された状態では、それらが嵩高いために困難である。したがって、このような補綴物は、それらの表面積が狭いゆえに、それらのEWCを達成するために長期間を要する、比較的脱水された状態で、円板に移植する必要がある。広い表面積を有する他のヒドロゲルは、核の空洞の形状に完全には一致しない。

【0027】本発明のヒドロゲル補綴核およびそれらの製造方法が従来技術の補綴核の欠点を克服することができることが判明した。

【0028】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、天然の核の円板と同様に機能する円板用の補綴核を提供することである。

【0029】本発明のさらなる目的は、その静水圧をその外部負荷と均衡することのできるヒドロゲル物質によって構成される円板用の補綴核を提供することである。

【0030】本発明のもう一つの目的は、前記ヒドロゲルがロッドまたは中空チューブとして移植される、上記した、補綴核を提供することである。

【0031】本発明のもう一つの目的は、円板の輪および終板の拘束に付した時、EWC約30~約90%、好ましくは、約60~80%と、補綴核が1つ以上のヒドロゲルロッドまたはチューブを含む正常な拘束下、圧縮強さ少なくとも約1MNm²とを有するヒドロゲル補綴核を提供することである。好ましくは、核の圧縮強さは、約4MNm²である。

【0032】

【課題を解決するための手段】本発明の以下の記載において、“一部水和されたキセロゲル”という用語は、その予想される使用条件下、そのEWC未満の量、水を吸収した親水性のキセロゲルを言う。

【0033】本発明は、一部水和されていてもよい1つ以上のキセロゲルロッドまたはチューブとして、椎間円板の核空洞に移植されるヒドロゲル補綴核に係る。本発明の補綴核は、その表面積が広く、容器、例えば、ヒドロゲルビーズによって形成される核の場合に必要なとされる膜の支えなしにその形状を保持する能力ゆえに、従来技術のヒドロゲル補綴物よりもより迅速にそのEWCを生ずることができる。

【0034】補綴核は、ロッドまたはチューブ形態の1つ以上の親水性キセロゲル物質片によって製造され、それらの最終的に十分に水和された状態において、円板の核空洞を本質的に完全に満たす。ロッドまたはチューブ形態のヒドロゲル物質を使用すると、移植を容易にし、移植は、一部水和された状態の核物質によって行われる。

【0035】本発明の補綴核の一つの利点は、それらの表面積が広いので、体内において、再水和される時間が短縮されることである。

【0036】本発明の他の利点は、空洞の形状にキセロゲルを形成する必要性または半透膜を含む膜にビーズの形態でキセロゲルを包み込む必要性あるいは補綴物を脱水もしくはほぼ脱水した状態で空洞に挿入する必要性がないことである。本発明の移植片は、対照的に、一部水和された状態で円板空洞に挿入することができ、上記列挙した利点を随伴する。

【0037】かくして、本発明の補綴核は、一部水和されたロッドの断面径が、典型的には、小さく、例えば、約2〜約10mmであるので、一部水和された形態で空洞内に挿入することができる。しかし、ロッドの径が小さすぎる場合には、それは、圧力が加わると、空洞から再び押出され、他方、径が大きすぎると、ウインドーを介してのロッドの移植を困難とする。にもかかわらず、水和された形態では、ロッドの径が延伸によって減少するので、ロッドの径が幾分大きすぎても許容可能である。さらに、移植片が再び押出される恐れは、移植片が長いロッドを含むので、低下する。

【0038】ヒドロゲルチューブまたはロッドがそのEWCに水和された後、それより、天然の核が切除された円板において、膨張したチューブまたはロッドは、空洞を本質的に満たし、輪および終板によってその中に堅く拘束される。拘束力は、輪の伸長した繊維を修復する力であり、外部力は、終板を介して、ヒドロゲル核の動きを抑制し、それが膨張したり、空洞から脱出するのを防止する。

【0039】本発明のもう一つの利点は、移植片の水和の程度に依存する円板の生態機能的機能が迅速に修復されることである。

【0040】本発明のこれらおよび他の目的ならびに利点は、以下の記載と添付の図面により明らかとなるであろうが、これらは、本発明の好ましい実施態様を開示するものである。図面は、本発明を例示するだけのものであり、本発明の範囲を何ら限定するものではないことを理解する必要がある。

【0041】図面において、同一の参照符号は、複数の図面を通して、同一の機素を表す。

【0042】図1は、椎骨を有するが、核を除いた、椎骨円板の正面図である。

【0043】図2は、それより核が取り除かれている、図1の椎間円板および付随する椎骨の正面図である。

【0044】図3は、本発明の一部水和されたキセロゲル補綴核がその中に移植されている、図2の円板の正面図である。

【0045】図4は、一部水和された状態の本発明の補綴核を示す、図2の円板の正面図である。

【0046】図5は、ヒドロゲルロッドの尾端が核空洞に挿入されている、図3の円板および核物質の正面図である。

【0047】図6は、ヒドロゲルが、そのEWCまで水を吸収し、その最大寸法にまで膨張し、核空洞を満たしている、図3の円板および核物質の正面図である。

【0048】

【発明の実施の形態】図1〜図3を参照すると、好ましい実施態様において、概して参照符号10で表される本発明のヒドロゲル補綴核は、そのEWCまで水和された時、天然核のおおよそその形状と一致する。補綴核は、椎

骨14の円板12に移植され、天然の輪16によって取り囲まれる。椎骨終板20および22は、図1に示したように、それぞれ、核10の上面および下面を覆う。

【0049】本発明の実施において有効なヒドロゲルとしては、親水性モノマー類、例えば、2-ヒドロキシアクリレート類およびメタクリレート類、具体的には、2-ヒドロキシエチルメタクリレート(HEMA)；N-ビニルモノマー類、例えば、N-ビニル-2-ピロリドン(N-VP)；エチレン性不飽和酸、例えば、メタクリル酸(MA)およびエチレン性不飽和塩基、例えば、2-(ジエチルアミノ)エチルメタクリレート(DEAEMA)の、幾分架橋された生物適合性のホモポリマー類およびコポリマー類が挙げられる。コポリマー類としては、さらに、非親水性モノマー類、例えば、アルキルメタクリレート類、具体的には、メチルメタクリレート(MMA)等が挙げられる。架橋ポリマー類は、架橋剤、例えば、エチレングリコールジメタクリレートおよびメチレンビス(アクリルアミド)、および、開始剤、例えば、2,2-アゾビス(イソブチロニトリル)、ベンゾイルパーオキシド等、ならびに、放射線、例えば、UVおよびγ線の存在で、周知の方法によって形成される。

【0050】これらのポリマー類およびコポリマー類の製造方法は、当分野で周知である。これらヒドロゲル類のEWCは、周囲条件下で、例えば、登録商標ポリマコン[Polymacon(ポリHEMA)]に対する約38%から登録商標リドフィルコンB[Lidofilcon B(N-VPおよびMMAのコポリマー)]に対する約79%まで変化させることができる。

【0051】本発明の実施に有効なもう一つのタイプのヒドロゲルは、登録商標HYPANおよびポリ(ビニルアルコール)(PVA)ヒドロゲルによって例示される。これらヒドロゲル類は、前述したヒドロゲル類と違って、架橋されていない。水性媒体へのこれらの不溶性は、それらの一部結晶質構造によるものである。登録商標HYPANは、一部加水分解されたポリアクリロニトリルである。それは、硬質の結晶質ニトリルブロックを含むマルチブロックコポリマー(MBC)構造を有し、これが、良好な機械的性質を有するヒドロゲルと、ヒドロゲルに良好な水結合能力を付与する軟質の非晶質親水性ブロックとを生ずる。水含量と機械的性質の異なる登録商標HYPANヒドロゲルを製造する方法は、米国特許4,337,327、4,370,451、4,331,783；4,369,294；4,420,589；4,379,874および4,631,188に開示されている。本発明で使用するこの物質の前核形態(pre-nuclear forms)は、溶融助剤として、溶剤、例えば、DMFおよびDMSOを使用する溶融加工または溶液加工によって製造することができる。

【0052】本発明の実施に使用される好ましいヒドロゲルは、高度に加水分解された結晶質ポリ(ビニルアル

コール) (PVA) である。加水分解の量は、約60%~約90%である所望されるEWCに応じ、95~100%の間であるのがよい。一般に、最終ヒドロゲル含水量は、結晶性を低下させる初期PVAの加水分解の減少とともに、増大する。

【0053】一部結晶質のPVAヒドロゲルは、市販されているPVA粉末より、当分野公知の方法によって製造することができる。好ましくは、これらは、米国特許4,663,358に開示されている方法によって製造され、この特許の教示は、本発明で、参考のために引用する。典型的には、10~15%のPVA粉末が、溶剤、例えば、水、ジメチルスルホキシド(DMSO)、エチレングリコールおよびそれらの混合物と混合される。好ましい溶剤は、15%の水を含むDMSOである。ついで、混合物は、粘性溶液が形成されるまで、約100~約120℃の温度に加熱される。ついで、溶液は、管状の金属、ガラスまたはプラスチックの型に注ぐか、射出され、-10℃以下、好ましくは、約-20℃に冷却される。

【0054】溶液は、この温度に数時間、好ましくは、約20時間保たれ、その間、PVAの結晶化、したがって、ゲル化が起こる。造形したゲルは、数部の水に浸漬され、水は、少なくとも2日間にわたって、周期的に取り替えられ、ゲル中の有機溶剤は、水によって置換される。ついで、水和されたゲルは、移植用に一部または完全に脱水させることができる。かくして製造されたヒドロゲルは、椎間円板の天然核と同様の拘束に付された時、EWC60~90%と、圧縮強さ少なくとも1MN \cdot m⁻²、好ましくは、約4MN \cdot m⁻²とを有する。

【0055】溶剤交換の完了は、公知の方法によって決定される。例えば、溶剤がDMSOである時、ゲルからのその排除は、以下のようにして決定される。

【0056】0.01NのKMnO₄ 50 μ lをゲルから分離された水のアリコート50mlに加える。この水中のDMSOの存在は、KMnO₄に特徴的なピンクの色の消失によって指示される。DMSOが完全に除去されていると、ピンクの色は、消失しない。この方法は、ブランクおよび0.3ppmの水性DMSO標準と比較する時、DMSOに対して、限界0.3ppmまで検知することができる。

【0057】一般に、生物医学的目的に使用することのできるヒドロゲルは、円板の輪および終板の拘束に付された時に、ヒドロゲルが、EWC約30~約90%と圧縮強さ少なくとも1MN \cdot m⁻²、好ましくは、約4MN \cdot m⁻²とを示す。これらの物質により脱水形態、すなわち、キセロゲルとして、製造されるロッドまたはチューブは、注型または旋盤裁断によって製造することができる。注型においては、液体モノマーが、開始剤とともに、所定の形状および寸法の型に注がれ、硬化される。所望とあらば、注型混合物は、水またはもう一つの水性媒体を含

んでもよい。これらの条件下、生成するロッドまたはチューブは、一部水和され、すなわち、ヒドロゲルとなる。旋盤裁断の場合には、上記と類似する方法で、キセロゲルが補綴核を形成するに要するよりも大きいブロックまたはロッドに製造される。ついで、キセロゲルは、円板空洞への移植に必要とされる形状および寸法に裁断される。いずれの場合においても、型を設計する際、または、ブロック、ロッドもしくはチューブを裁断する際に、水和の際のポリマーの膨潤によるヒドロゲル膨張因子を考慮に入れる必要がある。

【0058】補綴物は、上記したように、少なくとも1本のキセロゲルロッドまたはチューブを、輪の開口またはウインドーを介して、円板空洞に挿入することによって製造される。所望とあらば、キセロゲルは、一部水和される。図1~図6に例示したような本発明の実施において、キセロゲルロッド60は、輪16のウインドー62を介して、空洞61に挿入される。この挿入は、手動、または、図3に示したように、反対方向に回転する対をなしたローラ63および64を通すことによって行われる。所望量のヒドロゲルが、輪の開口65を通過して、空洞およびウインドーを通過した時、ロッド60の尾端66は、空洞61に押し込まれる。空洞61中に存在するか、入った体液は、ヒドロゲルロッドによって吸収され、膨張して空洞61を満たす。これらの過程は、図4~図6に示されており、そこでは、ヒドロゲルは、そのEWCまで、含水量が増大し、したがって、膨張の度合いが増大するとして示されている。図6は、そのEWCおよび最大膨張におけるロッドを示し、それにより、ヒドロゲル10は、空洞61を満たし、その空洞61の形状となる。

【0059】補綴核の、そのEWCでの正確な寸法は、種々の個体に対して変化させることができる。成人の核の典型的な寸法は、半短径軸で2cmであり、半長径軸で4cmであり、厚さ1.2cmである。

【0060】細長いロッドまたはチューブ仕様の主要な利点は、輪の切除面積が少なく、手術の間、移植片を手で扱いやすいことである。

【0061】移植片の表面は、平滑であってもよいし、あるいは、円板空洞内での補綴物の安定性を高めるために、横の溝(図示せず)を有してもよい。

【0062】本発明のヒドロゲルは、天然核よりも構造保全性はるかに高く、すなわち、これらは、機械的圧縮負荷の下で変形しにくい(造形されたゲル対柔軟なゲル)。これは、天然核の柔軟なゲルと違って、造形されたゲルが、ポリマーマトリックスにおける架橋または強い水素結合ゆえに、形状記憶性を有するからである。しかし、変形を拘束する境界がない場合には、それは、高い圧縮負荷の下で、大きな横方向の膨らみを有する。本発明の使用は、円板の輪および/または終板の除去を伴わないので、ヒドロゲル核の横方向の膨らみは、延伸さ

れた繊維の復元力によって制限される。また、その優れた構造保全性ゆえに、ヒドロゲル核は、先に脱出した領域または退化した核を除くために形成された切り口を介して、脱出または膨張しない。

【0063】天然の核は、また、主として、ヒドロゲルであるので、移植された補綴核は、取り除かれた核の全ての生体機能的機能を容易に修復することができる。従来技術の補綴円板と異なり、本発明のヒドロゲル核は、補綴ヒドロゲルの水結合力ゆえに、円板の粘弾性挙動を修復する。

【0064】補綴核10の移植は、椎間板切除または化学的髄核分離に関連して行うことができる。本発明の補綴核の性質が天然物のそれらと類似しているので、脱出した核は、ヒドロゲル補綴核によって一部または全部置換することができる。補綴物の寸法が小さいゆえに、それは、後方横方向のアプローチにより円板に移植することができ、それにより、手術の困難性および危険性を著しく低下させる。

【0065】約80%EWCのヒドロゲル核の体積は、脱水された時、約80%だけ減少し、その本来の体積の約20%となる。したがって、手術医は、例えば、米国特許4,772,287に開示された道具によって、必要に応じ、損傷した円板に隣接する椎骨をジャッキで持ち上げて離す必要がない。脱水された補綴核の高さは、挿入する時、円板の空間よりも小さい。さらに、脱水された補綴核の剛性は、手術医が手術中に補綴核を手で取り扱うのを助ける。移植後、本発明のヒドロゲル核は、体内で膨潤し、椎骨体間の空間を維持するのに十分な所定の高さとなる。

【0066】膨潤プロセスは、補綴核の寸法およびヒドロゲルのタイプに応じ、通常、数時間〜2日間かかる。

【0067】

【実施例】分子量約78,000を有し、約99.7%加水分解される15gのPVA粉末(Cat. No. 15129, Polysciences Inc., Warrington, PA)をDMSO中に15%の水を含む溶剤85mlと混合した。混合物を約110℃に加熱し、均一な粘性溶液を形成した。溶液を管状*

*の長さ30mmおよび内径8mmのガラス型に注いだ。溶液を約-20℃に冷却し、その温度に約20時間保ち、それにより、PVAを結晶化させ、ゲルロッドを形成した。ロッドを型から取り出し、水で洗浄して、DMSO全てをそれより除いた。ロッドの水含量は、74%であった。

【0068】上記実施例は、多くの変形および変更をなすことができ、例を示すだけのものであり、特許請求の範囲に請求した、本発明の精神および範囲を何ら限定することを意図したものではない。

【図面の簡単な説明】

【図1】椎骨を有するが、核を除いた、椎骨円板の正面図である。

【図2】それより核が取り除かれている、図1の椎間円板および付随する椎骨の正面図である。

【図3】本発明の一部水和されたキセロゲル補綴核がその中に移植されている、図2の円板の正面図である。

【図4】一部水和された状態の本発明の補綴核を示す、図2の円板の正面図である。

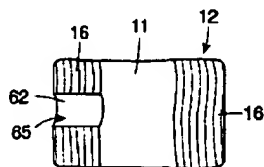
【図5】ヒドロゲルロッドの尾端が核空洞に挿入されている、図3の円板および核物質の正面図である。

【図6】ヒドロゲルが、そのEWCまで水を吸収し、その最大寸法まで膨張し、核空洞を満たしている、図3の円板および核物質の正面図である。

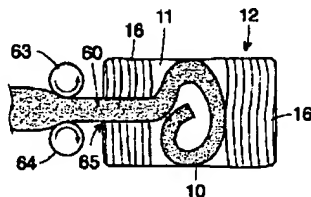
【符号の説明】

- 10 ヒドロゲル補綴核
- 12 円板
- 14 椎骨
- 16 輪
- 20, 22 椎骨終板
- 60 キセロゲルロッド
- 61 空洞
- 62 ウィンドー
- 65 開口
- 66 ロッドの尾端
- 63, 64 ローラ

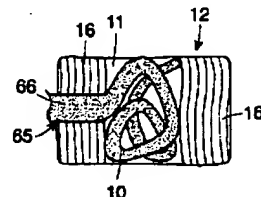
【図2】



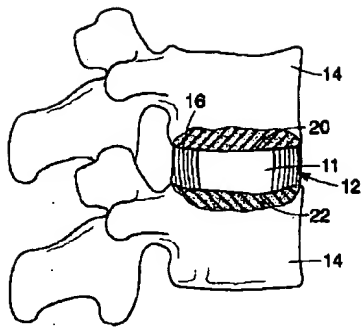
【図3】



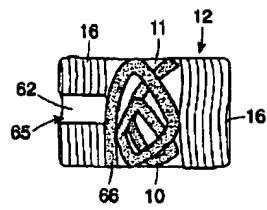
【図4】



【図1】



【図5】



【図6】

